

AUS DER CHIRURGISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. Fritz Holle

Untersuchungen zur Digestion und Resorption bei Patienten
nach form- und funktionsgerechter Operationsmethode
anhand der Bestimmung von freien Aminosäuren im Serum
und Vergleich mit den Ergebnissen von gesunden Personen
und Patienten nach Billroth-II-Magenresektion

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt

von

Katrin Münzing

aus

Garmisch

München 1971

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Prof. Dr. med. F. Holle
Koreferent: Prof. Dr. med. W. Hart
Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 1.7.1971



Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. EINLEITUNG	1
1. Physiologische Grundlagen der Digestion	2
2. Physiologie der Eiweißverdauung und -resorption	4
II. MATERIAL UND UNTERSUCHUNGSMETHODEN	7
1. Aufarbeitung der Serumproben	7
2. Analysengang	9
3. Auswertung der Extinktionskurven	10
III. ERGEBNISSE	11
1. Die Veränderungen des Serumspiegels freier Aminosäuren während der Digestion bei Patienten, die nach form- und funktionsgerechter Methode operiert worden sind	11
2. Vergleich der Ergebnisse mit denen stoffwechselgesunder Personen	13
3. Vergleich der Ergebnisse mit denen von Patienten nach Billroth-II-Resektion	14
IV. STATISTISCHE BERECHNUNGEN	16
Varianz, Standardabweichung und Fehlerquellen	
V. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE	18
VI. ZUSAMMENFASSUNG	21
VII. LITERATURVERZEICHNIS	23
VIII. ANHANG	29
Graphische Darstellung der Ergebnisse und Tabellen	
LEBENS LAUF	

I. EINLEITUNG

Das Gewichtsverhalten eines magenoperierten Patienten ist zweifellos ein zuverlässiges Kriterium für den funktionellen Wert der angewandten Operationsmethode. Neben den rein klinischen Beobachtungen geben Untersuchungen über die Verwertung der aufgenommenen Nahrung weiteren Aufschluß. Dabei hat sich gezeigt, daß mit zunehmender Ausdehnung der Magenresektion Nahrungsbestandteile in den Faeces unverwertet ausgeschieden werden (14, 31).

Unter Verwendung von Jod-markiertem Eiweiß und Fett als Indikatoren fanden SHINGLETON et al. (1956/57), sowie SHOEMAKER und WASE (1957) eine bessere Fett- und Eiweißresorption nach Billroth-I-Resektion als nach Billroth-II-Resektion. Die Radioaktivität in den Faeces betrug nach Gastroduodenostomie 4,6 %, nach Gastrojejunostomie 14,8 % der Radioaktivität in der ingestierten Nahrung. Vergleichsweise betrug diese Zahl bei Normalpersonen 0,4 % (31).

Neben der quantitativ mangelhaften Ausnützung der Nahrung treten charakteristische Veränderungen der Resorption für Fette und Eiweiße auf (HART et al., 1962-66). Resorptionskurven im Serum erlauben natürlich keine Rückschlüsse auf die quantitative Resorption. Sie lassen aber in Abhängigkeit von der Operationsmethode charakteristische quantitative Abweichungen vom Normverhalten erkennen (31).

Bestimmungen der Aktivitäten im Serum nach Applikation Jod-markierter Substanzen ergeben unzuverlässige Resultate, da das Enzym Dejodase im Dünndarm sehr unterschiedliche Mengen radioaktiven Jods aus organischen Verbindungen abspaltet, welches dann in anorganischer Form absorbiert wird und somit die Meßergebnisse verfälschen kann (4). Von den Autoren HART und LICK wurden die Konzentrationen der Gesamtaminosäuren im Serum bei kontinuierlicher Messung in relativ kurzen Zeitintervallen nach Gabe einer Testmahlzeit bestimmt.

Gegenstand der vorliegenden Untersuchung ist es, zu prüfen, ob diese Ergebnisse bei Anwendung einer differenzierteren Untersuchungsmethode, d. h. bei Bestim-

mung einzelner Aminosäuren, bestätigt werden können.

Der Besprechung der angewandten Methode und der erzielten Ergebnisse soll eine kurze Darstellung der Physiologie der Eiweißverdauung vorangestellt werden.

1. Physiologische Grundlagen der Digestion

Der Organismus kann die in den Nahrungsmitteln enthaltenen Grundstoffe (Kohlenhydrate, Fette, Eiweiße) nur dann aufnehmen, wenn sie in kleinere Bestandteile zerlegt sind. Hierzu sind chemische Reaktionen notwendig, die durch die Enzyme der Ohrspeicheldrüse, der Verdauungsdrüsen des Magens und des Duodenums katalysiert werden. Damit diese Fermente wirken können, müssen die aufgenommenen Nahrungsmittel mechanisch zerkleinert, durch den Verdauungstrakt befördert und mit den Verdauungssäften vermischt werden. Hierfür ist die Muskulatur des Verdauungstraktes verantwortlich.

Einige Minuten nach dem Eintritt von Nahrung durch die Kardia in den Magen, bilden sich ringförmige Einschnürungen des Magens, welche drei- bis viermal pro Minute über das Antrum laufen (31). Durch diese peristaltischen Wellen wird nach und nach der ganze Mageninhalt mit der Schleimhaut in Berührung gebracht und mit Magensaft vermischt. Dabei handelt es sich um autonome Kontraktionen der Muskulatur, deren Ablauf durch den Plexus Myentericus gesteuert wird. Durch den Pylorus wird der angedaute Nahrungsbrei (Chymus) schubweise in das Duodenum befördert.

Die Absonderung des Magensaftes bei Nahrungsaufnahme erfolgt in drei Phasen:

- a) Kephalische Phase
- b) Gastrische Phase
- c) Intestinale Phase

Nach DRAGSTEDT et al. (1950) ist der nervöse Mechanismus der Sekretion (entspricht der kephalischen Phase) wahrscheinlich für 45 % der Gesamtsekretion, die zweite Phase ebenfalls für 45 % und die intestinale Phase für 10 % oder weni-

ger verantwortlich (31). Die dritte Phase (erneute Anregung der Magensaftsekretion bei Übertritt des Speisebreis in das Duodenum) hat damit nur eine untergeordnete klinische Bedeutung (25).

Die kephalische Phase wird bereits durch Gesichts-, Geschmacks- und Geruchseindrücke ausgelöst und durch den Nervus Vagus vermittelt, indem er 1. die Belegzellen direkt zur Säureproduktion und die Hauptzellen direkt zur Pepsinsekretion anregt und 2. über eine vagal-antrale Freisetzung des Hormons Gastrin wirkt (25).

Die gastrische oder antral-hormonale Phase wird wie a) sowohl durch direkte Stimulation der Belegzellen, als auch durch cholinergisch stimulierte Gastrin-freisetzung aus dem Antrum wirksam. Die stärksten chemischen Reize für die Ausschüttung von Gastrin bei Kontakt mit der Antrumschleimhaut sind Alkohol, Acetylcholin und die Aminosäuren (25). Eine dualistische Funktion üben die aus den Nn. Vagi entspringenden antralen Äste aus. Bei Nahrungsaufnahme sorgen sie für eine adäquate Gastrinausschüttung, hemmen diese aber im nüchternen Zustand. HART und Mitarbeiter konnten in Versuchen zeigen, daß die Rami antrales dann Rezeptoren für diesen inhibitorischen Mechanismus sind, wenn die Säuerung des Antrums unter einem pH-Wert von 2 liegt. Alkalisierung des Antrums ohne Distension oder chemischen Reiz stellt keinen Gastrinstimulus dar (23, 24).

Die Bedeutung der Duodenalpassage wird durch ihre hemmenden Mechanismen vergrößert. Durch Bspülung mit Säure von einem kleineren pH-Wert als 2,5 wird die Magensekretion über die Sekretinausschüttung gehemmt (SHAY, GERSHON-COHEN, 1934). Da die gleichen Wirkungen auch an völlig denervierten, autotransplantierten Pouches nachweisbar sind, denkt man an ein humorales Agens, nämlich das Enterogastron (SENG et al., 1929) (31). Die duodenale Säurehemmung stellt einen bedeutenden Schutz dar gegen die Selbstverdauung des Magens unter der Einwirkung der Salzsäure und daraus folgende Magengeschwüre.

Ein saures Milieu im Duodenum ist der adäquate Reiz für die Sekretinausschüttung, die die hydrokinetische Phase der Pankreassekretion auslöst. Das hydrokinetische Sekret ist stark wasser- und bicarbonathaltig, dabei ferment- und eiweißarm. Es dient der Neutralisation und Verdünnung des hochkonzentrierten,

sauren Magenchymus. In einer zweiten Phase wird über das Ferment Pankreozymin, das in der Wand des oberen Dünndarms freigesetzt wird, die ekbolische Pankreassekretion eingeleitet. Diese schüttet ein zähflüssiges, fermentreiches und volumenmäßig geringes Sekret von hoher enzymatischer Aktivität aus. Während ersteres durch Verdünnung und Neutralisation des Chymus den osmotischen Druck in der digestiven Phase regelt, besorgt letzteres die tryptische Aufspaltung der Nahrung (2, 3, 22). Ausfall des Sekretinmechanismus führt zu Störungen der Osmolarität, zu osmotischen Durchfällen und damit zu einer wesentlichen Ursache des Dumping-Syndroms, wie es vor allem nach ausgedehnten Magenresektionen, besonders vom Typ Billroth-II bekannt ist (25).

2. Physiologie der Eiweißverdauung und -resorption

Arbeiten von LEVENSON, ROSEN et al. haben gezeigt, daß in der Nahrung aufgenommenes Eiweiß in die Aminosäuren (AS) gespalten und nur so resorbiert wird (38). Bereits durch die Magensäure denaturiert, wird das Eiweiß durch das Pepsin aus den Hauptzellen bis zu Peptonen und Polypeptidverbindungen aufgespalten. Pepsin spaltet optimal das Nativeiweiß im pH-Bereich 1,7 bis 2,0, das denaturierte Eiweiß im pH-Bereich 3,5 (31). Die Peptide haben nun ein Molekulargewicht von 300 - 600, abhängig von der Dauer der Einwirkung. Die Angriffspunkte des Pepsins sind vor allem Peptidverbindungen, an denen Tyrosin oder Phenylalanin mit der Aminogruppe beteiligt sind. Es hydrolisiert zusätzlich die Bindung zwischen Leucin und Glutaminsäure (35).

Die Säure wird während der peptischen Verdauung soweit abgepuffert, daß diese nun in weniger saurem pH-Bereich durch die sog. katheptische Verdauung abgelöst wird, für welche ein weiteres Magenenzym, das Kathepsin, verantwortlich ist. Etwa 9 - 12 ml der im Magen verflüssigten und verdauten Proteine gelangen pro Minute in das Duodenum (32, 33). Hier sorgt das hydrokinetische Sekret des Pankreas für Neutralisation und Verdünnung, das ekbolische für die rasche und zu meist vollständige Hydrolyse der Peptone und Polypeptide in Aminosäuren. Tryptsin spaltet optimal bei pH 7 - 9, also in schwach alkalischem Medium. Dabei

bevorzugt es Peptidbindungen, in denen die Carboxylgruppe basischer Aminosäuren gebunden vorkommt (Lysin, Arginin). Chymotrypsin (pH-Optimum 7,5 bis 8,5), das zweite proteolytische Enzym des Pankreas, spaltet vorzugsweise bei aromatischen Gruppen wie Phenylalanin und Tyrosin. Letzteres kann im Körper durch Phenylalanin, Methionin und Tryptophan ersetzt werden.

Zu den genannten Endopeptidasen kommen noch drei Exopeptidasen: 1. Die Carboxypeptidasen des Pankreas spalten diejenigen Endgruppen ab, die durch Chymotrypsin freigelegt werden. 2. Die Aminopeptidasen des Darmes spalten aminoendständige AS ab. 3. Die Dipeptidasen der Magenschleimhaut spalten verschiedene Dipeptide (35).

Unter normalen Bedingungen sind Verdauung und Resorption schon im Jejunum abgeschlossen. Die Darmschleimhaut nimmt vorwiegend freie AS auf, von denen nur vorübergehend ein kleiner Teil eingebaut wird. Mindestens 75 % passieren die Darmzellen, um dann durch das Blut zur Leber transportiert zu werden.

Für einen möglichst hohen Ernährungswert ist neben der Quantität des aufgenommenen Proteins, neben Verdauungs- und Transportsystem und der Eiweißsynthese in den Körperzellen auch die "Aminosäure-Balance" von großer Bedeutung, d. h. ein möglichst günstiges Verhältnis der einzelnen aufgenommenen AS zueinander (6, 15, 18, 40).

Die AS-Resorption geschieht durch vorwiegend aktiven Transport, durch freie Diffusion und durch "Austauschdiffusion". Bei der "Austauschdiffusion" werden einzelne AS gegeneinander ausgetauscht. Dieser Vorgang kann also den AS-Gehalt der Zelle nicht verändern und ist vom Energiestoffwechsel unabhängig (26). Der aktive Transport dagegen ist an Carriersysteme gebunden, die jeweils für eine Gruppe spezifisch sind: für neutrale, saure und basische AS. Histidin findet sich in der Regel in der Gruppe der neutralen AS, Cystin wird anscheinend als Diaminosäure transportiert (26).

Der AS-Transport ist außerdem deutlich stereospezifisch. Die L-Konfigurationen werden in der Regel stark bevorzugt, obgleich in geringerem Maße auch die D-Konfigurationen transportiert und dabei durch ihre optischen Antipoden kompetitiv gehemmt werden. Wahrscheinlich unterscheiden sich die optischen Antipoden

durch ihre Affinität zum Transportsystem (46).

Die Transportkinetik von AS zeigt alle für den aktiven Transport charakteristischen Merkmale wie Sättigungskinetik, kompetitive und nicht kompetitive Hemmbarkeit, Abhängigkeit vom Energiestoffwechsel der Zelle, einen hohen Temperaturkoeffizienten und die bereits erwähnte Substratspezifität. Da aus dem Darmlumen das Substrat vorzugsweise in einer Richtung zum Blutgefäß übertragen wird, ist der Transport gegen das Konzentrationsgefälle gerichtet, das umso kleiner ist, je schneller die AS durch das Blut weggeführt werden (26, 27, 28, 46).

Folgendes kinetische Modell wird von HEINZ (26) vorgeschlagen:

Die extrazelluläre AS verbindet sich mit dem Carrier. Für die wahrscheinlich elektrostatische Bindung kommen drei Zentren der AS in Frage: die ionisierte Carboxyl- und Aminogruppe und die Alkylgruppe in α_1 -Stellung für die optische Spezifität. Untersuchungen von PAIKE und HEINZ an EHRlich Karzinom Zellen bestätigen die Bedeutung dieser drei aktiven Zentren. Durch Austauschen der Carboxylgruppe des Glycins mit einer Sulfonat-Gruppe kommt der aktive Transport der Aminosäure zum Erliegen. Das Gleiche gilt für den Fall, daß die Amino-Gruppe durch eine Methylgruppe ersetzt wird; denn die Amino-Gruppe ist notwendig für die Bildung der Schiffchen-Base zwischen der AS und dem Carrier (7, 46, 49).

Daraus leitet sich die pH-Abhängigkeit des Carrier-Systems ab. Die Aktivierung des Transportes, abhängig vom pH der Lösung, entspricht einer Säure-Basen-Titrationskurve, doch bleibt selbst bei den höchsten H-Ionen-Konzentrationen ein pH-unabhängiger Resttransport bestehen. Diese Beobachtung läßt annehmen, daß der hemmbare Teil des Transportsystems von einer basischen Gruppe abhängig ist, deren Säure-pH bei etwa 7 liegt. Nach dem Transport der AS durch die Zellmembran liegt der Carrier in inaktiver Form vor. Unter Energieverbrauch wird er wieder reaktiviert. Dieser Vorgang bestimmt die Transportgeschwindigkeit und kann durch Anaerobiose und 2-4-Dinitrophenol unterbrochen werden. Erst der reaktivierte Carrier kann erneut mit der zu transportierenden AS reagieren. Die resorbierten AS werden entweder zu körpereigenem Eiweiß aufgebaut, unverändert im Harn ausgeschieden oder abgebaut und in den Stoffwechselzyklus

eingeschleust (26, 27, 28).

In den vorliegenden Untersuchungen wurde der Serumspegel von 13 freien AS nach Gabe einer Testmahlzeit bei Patienten untersucht, die vor mehr als 8 Wochen nach form- und funktionsgerechter Methode operiert worden waren. Unter form- und funktionsgerechter Methode verstehen wir die operative Behandlung des Gastro-duodenalulkus nach folgenden Grundsätzen:

1. Selektive, proximale Vagotomie zur Ausschaltung der direkt vagalen Säuresekretion,
2. Schonung der zum Antrum ziehenden Vagusfasern,
3. Belassung des Antrums im Säurestrom für die Erhaltung der lokal ausgelösten Säurehemmung,
4. Vermeidung der Stase im Antrum durch normal weite Anastomosen oder Pylo-roplastik,
5. Erhaltung des Magens als Reservoir und Erhaltung der Duodenalpassage als Voraussetzung für ihre hemmenden Mechanismen und eine physiologische, biphasische Pankreasfunktion (24, 25, 31).

II. MATERIAL UND UNTERSUCHUNGSMETHODEN

1. Die Aufarbeitung der Serumproben

Die von mir untersuchten 15 Personen, die alle wegen eines peptischen Ulkus vor mehr als 8 Wochen nach form- und funktionsgerechter Methode operiert worden waren, erhielten nach zwölfstündiger Nahrungskarenz eine Proteinmahlzeit von 40 g Casein (alkalilöslich, Firma Merck), das in 100 ml Wasser aufgelöst war. Dabei war zu beachten, daß die Suspension innerhalb von fünf Minuten geschluckt wurde.

Es erfolgten insgesamt 5 Blutentnahmen à 10 ml aus der Cubitalvene, die erste

noch in nüchternem Zustand, die zweite bis fünfte erfolgten 15, 30, 45 und 60 Minuten nach Beendigung der Mahlzeit. Die einzelnen, freien Serumamino-säuren wurden durch Säulenchromatographie unter Verwendung der Aminosäuretrennapparatur von HANNIG bestimmt. Die Grundlage der Methode ist die quantitative AS-Bestimmung mit Ninhydrin. Dieses baut die AS zum nächst niedrigeren Aldehyd und Kohlendioxid ab. Der blaue Farbstoff, der mit einem Photometer gemessen wird, bildet sich aus dem Reagens und dem freiwerdenden Ammoniak (35).

Um meine Versuchsergebnisse mit denen von LANG (1969) vergleichen zu können, - es handelte sich dort um gesunde Versuchspersonen = Kontrollgruppe (Gruppe II) und um Patienten nach Billroth-II-Operation (Gruppe III) - habe ich mich in allen Punkten jener Methode angeschlossen (37).

Die entnommenen Blutproben wurden circa 10 Minuten später bei 3000 Umdrehungen pro Minute 5 Minuten lang zentrifugiert, und das überstehende Serum wurde von den Erythrocyten getrennt. Die nun folgende Bearbeitung des Serums wurde von HARRIS und TIGANE für die Papierchromatographie beschrieben, mußte aber für die Säulenchromatographie etwas umgewandelt werden. Da sich eine Serummenge von 4 ml $\pm$ 1 ml als optimal erwies, genügten je 10 ml Nativblut für die Analyse, was für den Patienten gut zumutbar war. Das Serum wurde in einem Arbeitsgang von Salzen, Proteinen und Kohlehydraten gereinigt (21, 47).

Der Kationenaustauscher Dowex 50 W (x 8, 200 - 400 mesh) wurde zwei Minuten lang mit der fünffachen Menge destillierten Wassers durchgeschüttelt. Nachdem die überstehende Suspension abgesaugt worden war, wurde er zunächst mit zwei-normaler NaOH, dann mit 2n HCl durchgespült und anschließend mit Aqua destillata chloridfrei gewaschen. Das Harz befand sich nun in der H-Ionenform, die zur Adsorption der sauren und neutralen AS notwendig ist. Für jede Analyse benötigte man 1,5 - 2 ml des Harzes, die in eine Ionenaustauschersäule von 0,5 cm Durchmesser gefüllt wurden.

Das Serum wurde im Verhältnis 1 : 1 mit destilliertem Wasser vermischt, mit etwa 2 ml 8n Essigsäure auf einen pH-Wert von 2 - 2,5 gebracht und zum Durchlauf auf die mit Harz gefüllte Säule gegeben. Danach wurde mit 3 ml 0,5n Essigsäure und 2 ml Aqua destillata nachgespült. Im Gegensatz zur Methode nach HARRIS

und TIGANE konnte hier zur Elution kein Triäthylamin verwendet werden. Vom Austauscher zu Di- und Monoäthylamin umgewandelt, würden sich diese im Analysengang mit Ninhydrin blau färben und mehrere Peaks verursachen. Als sehr geeignet erwies sich dagegen eine 2 molare Collidinlösung in 20 % Aceton vom pH-Wert 10,5. Mit 4 ml dieser Lösung konnten alle AS aus dem Austauscher gelöst werden. Mit Hilfe eines Rotationsverdampfers wurden die AS vollständig eingedampft und anschließend in 0,5 ml Citratpuffer von pH 2,2 gelöst. Die so erhaltenen Chromatogramme zeigen eine gute Trennung der einzelnen Peaks und eine konstante Grundlinie.

2. Analysengang

Die Trennung von Aminosäuren erfolgt an Ionenaustauschern besonders gut. Die beiden aktiven Stellen der AS, die Amino- und die Carboxylgruppe, verbinden sich - abhängig vom verwendeten pH-Wert des Puffers - mit den beiden aktiven Zentren des Ionenaustauschers, die durch die SO_3^- -Gruppe und die NR_3^+ -Gruppe dargestellt werden.

Die Wanderungsgeschwindigkeit der einzelnen AS durch die mit Ionenaustauscher gefüllte Säule hängt stark von der Affinität der AS an den verwendeten Austauscher ab. Verschieden starke Affinitäten bedingen verschiedene Wanderungsgeschwindigkeiten und damit auch die Möglichkeit, die einzelnen AS voneinander zu trennen (1).

Die Analyse erfolgte mit der Apparatur von HANNIG, also auch nach seinen Arbeitsvorschriften (5, 19, 20, 36, 42, 43, 44). Zur Trennung der neutralen und sauren AS dienen zwei Trennsäulen mit 1,15 m Gesamtlänge und 9 mm lichter Weite. Das eigentliche Adsorptionsrohr ist mit einem Heizmantel umgeben, in dem Wasser von $50^\circ \pm 0,5^\circ \text{C}$ aus einem Thermostaten zirkuliert. Die Säulen sind mit dem stark sauren Kunstharz Amberlite-IR-120 gefüllt, das sich durch seine kleine Partikelgröße auszeichnet. Die SO_3^- -Gruppe bildet hier das aktive Zentrum.

Zu Versuchsbeginn wird das zu trennende AS-Gemisch auf dieses Harz in der Säule aufgetragen. Diese wird luftdicht an ein Pumpaggregat angeschlossen, dessen Elutionslösung mit gleichmäßiger Geschwindigkeit von 30 ml pro Stunde durch die Säule gedrückt wird. Als Elutionsflüssigkeit werden zwei Na-Citratpuffer von pH 3,1 und 5,1 verwendet (20). Man beginnt mit dem Puffer von pH 3,1 und stellt die Automatik so ein, daß sie nach Austritt der Prolinfraktion (ungefähr nach 7 Stunden) auf den Puffer von pH 5,1 umstellt. Nachdem die verschieden schnellen Fraktionen die Säule durchwandert haben, werden sie nacheinander mit der ebenfalls über die Pumpvorrichtung regulierten Ninhydrinlösung vermischt (Wandergeschwindigkeit 15 ml/Stunde). Es schließt sich ein 20 m langer Teflonschlauch von 1 mm lichter Weite an, der sich in einem siedenden Wasserbad befindet. Hier kommt es innerhalb von 20 Minuten zu der bekannten Ninhydrinfarbreaktion. Die nunmehr angefärbten Fraktionen werden durch eine Durchlaufküvette geführt, während eine automatisch registrierende Photometereinrichtung die Extinktion fortlaufend aufzeichnet. Alle 20 Sekunden wird abwechselnd mit Licht von der Wellenlänge 578 $m\mu$ bzw. 436 $m\mu$ gemessen. Von den beiden übereinanderliegenden Kurven wird jeweils die Kurve ausgewertet, die dem Absorptionsmaximum entspricht. Nur bei Prolin und Hydroxyprolin liegen die Maximalwerte bei 436 $m\mu$, alle anderen AS haben ihr Extinktionsmaximum bei 578 $m\mu$. Für diesen Vorgang braucht man insgesamt 15 Stunden.

3. Auswertung der Extinktionskurven

Die AS-Gipfel des zu bestimmenden Gemisches werden identifiziert, indem man das Analysediagramm mit dem Testdiagramm vergleicht. In der vorliegenden Arbeit handelt es sich dabei um folgende Aminosäuren (AS): Asparaginsäure (Asp-S), Threonin (Thre), Serin (Ser), Glutaminsäure (Glu-S), Prolin (Pro), Glycin (Gly), Alanin (Ala), Valin (Val), Methionin (Meth), Isoleucin (Ileu), Leucin (Leu), Tyrosin (Tyr), Phenylalanin (Phe). Der auf die AS Threonin folgende Serinpeak ist eigentlich ein Summationspeak aus den AS Serin, Glutamin und Asparagin, welche sich unter diesen Versuchsbedingungen nicht auftrennen lassen. Da im Testlauf an

dieser Stelle ein reiner Serinpeak erscheint, erfolgt die Berechnung, als ob es sich um einen reinen Peak dieser AS handelte. Diese Werte sind deshalb nur informativ hinsichtlich des Anstiegs zu den anderen AS zu verwerten (36, 38).

Nach dem Gesetz von LAMBERT - BEER ($E = c \times d \times \epsilon$) kann durch Vergleich der von den Extinktionskurven und der Abszisse eingeschlossenen Flächenwerte direkt auf die quantitative Verteilung der AS geschlossen werden. Dazu werden die umschlossenen Flächen planimetriert. Durch Relation der entsprechenden Fläche der Eichkurve mit der Analysenkurve des unbekannten Trenngemisches erhält man die quantitativen Ergebnisse. Liegen zwei Fraktionen so eng beieinander, wie z. B. Threonin und Serin, daß ihre Kurven sich teilweise überschneiden, so wird durch Konstruktion zweier GAUSS'scher Kurven eine Trennung erzielt. Bei der Elutionschromatographie dürfte dieser methodische Fehler zu vernachlässigen sein (9, 20, 36).

III. ERGEBNISSE

1. Die Veränderungen des Serumspiegels freier AS während der Digestion bei Patienten, die nach form- und funktionsgerechter Methode operiert worden sind

Es wurden insgesamt 15 Patienten untersucht, die wegen eines Gastroduodenalulcus vor mindestens 8 Wochen nach der form- und funktionsgerechten Methode nach HOLLE und HART operiert worden waren (Gruppe I). Zunächst wurden 10 ml Blut aus der Cubitalvene entnommen, dann wurden 40 g Casein, aufgelöst in 100 ml Wasser, innerhalb von 5 Minuten geschluckt. Es folgten 4 weitere Blutabnahmen im Abstand von jeweils 15 Minuten.

In Tabelle 1 sind die Mittelwerte der Serumamino-säuren im Nüchternzustand, 15, 30, 45 und 60 Minuten nach Einnahme der Testmahlzeit wiedergegeben und in Ab-

bildung 1 und 2 graphisch dargestellt. Als Einheit wurde 1 $\mu\text{mol}/100\text{ ml}$ gewählt.

Alle 13 AS zeigen ausnahmslos ihren höchsten Wert eine Stunde nach Einnahme der Proteinmahlzeit. Entsprechende Untersuchungen in der Literatur haben gezeigt, daß der Konzentrationszuwachs der AS nach 1 Stunde noch nicht abgeschlossen ist. Das Konzentrationsmaximum wird nach 2 Stunden erreicht. Es folgt ein relativ langdauerndes Plateau und ein Absinken auf den Ausgangswert nach ungefähr 6 Stunden (8, 22, 25, 30, 38, 54, 56).

Die Konzentrationszunahme der AS im Serum beginnt nach eingenommener Testmahlzeit zunächst sehr zögernd. Nimmt man den Steigungswinkel in der graphischen Darstellung (Abb. 2) als Maß für den Konzentrationszuwachs, so zeigt sich, daß dieser bis zur zweiten Messung 15 Minuten nach Einnahme des Caseins relativ klein ist, dann aber für alle AS, besonders stark für Alanin, Leucin, Valin, Serin, Prolin, Glycin und Threonin zunimmt. Für die beiden AS Asparaginsäure und Glycin fällt der 1. Wert nach der Mahlzeit gegenüber dem Nüchternwert sogar ab. Der Steigungswinkel hat hier also ein negatives Vorzeichen. Es muß hinzugefügt werden, daß auch die anderen AS bei den einzelnen Patienten z. T. stark negative Anfangsschwankungen zeigen:

für Phenylalanin in 6,	für Tyrosin in 7,
für Methionin in 5,	für Alanin in 6,
für Glu - Säure in 8,	für Serin in 6
und für Threonin in 5 von 15 Fällen.	

Der zunächst zögernde Konzentrationsanstieg bzw. die negative Anfangsschwankung wurden bereits in anderen Arbeiten erwähnt (37, 54). Wahrscheinlich spielen hier ein langsames Herauslösen aus dem Protein und eine verzögerte Resorption durch kompetitive Hemmung eine Rolle. Kommt es hierdurch bei einzelnen AS (in vorliegendem Fall für Asp - Säure und Glycin) zu einem relativen Mangel im AS-Gleichgewicht, so müssen diese AS aus dem Serum herangezogen werden, damit die Proteinsynthese in den Zellen sofort beginnen kann. Der Gehalt dieser AS im peripheren Blut sinkt dadurch ab (22, 40, 53, 54).

Neben der zeitlichen ist auch die quantitative Zunahme der AS sehr unterschiedlich. Den größten Steigungswinkel vom ersten bis zum letzten Meßwert in Abb. 2

hat Prolin mit 32, Leucin mit 28 und Serin mit 24 Grad. Den geringsten Steigungswinkel zeigen Asp-Säure mit 2, Phenylalanin mit 4 und Methionin mit 5 Grad. Die geringste prozentuale Zunahme bis zum letzten Meßwert hat Glycin mit 28 %; die stärksten Zunahmen zeigen Isoleucin mit 220 %, Leucin mit 187 %, Methionin mit 156 % und Tyrosin mit 111 %. Die Werte der übrigen AS liegen zwischen 45 und 93 %.

Es ist auffallend, daß keine direkte Abhängigkeit zwischen den Konzentrationszunahmen der AS im Blut und den Konzentrationen der aufgenommenen AS besteht (57). Im Casein ist die Glu-Säure zu 8,8 g enthalten (siehe Tabelle 2). Die prozentuale Zunahme der Glu-Säure im Serum entspricht mit nur 77,2 % keineswegs den Erwartungen einer direkten Abhängigkeit. Umgekehrt zeigt Isoleucin eine hohe prozentuale Zunahme von 220 %, obwohl es nur zu 2,24 g im Casein enthalten ist. SCHREIER und REMSBERGER konnten nachweisen, daß das Verhältnis der ingestierten AS-Konzentration zu der im venösen Blut gemessenen stark von der Funktion der Leber abhängt (54).

2. Vergleich der Ergebnisse mit denen von stoffwechselgesunden Personen

Ein Vergleich mit stoffwechselgesunden Personen (Gruppe II), die von LANG (1969) (37) untersucht worden sind, zeigt ähnliche zeitliche Verhältnisse wie Gruppe I. Die zögernde initiale Konzentrationszunahme ist bei Gruppe II noch deutlicher ausgeprägt. Eine negative Anfangsschwankung besteht auch hier bei den AS Asp-Säure und Glycin, zusätzlich noch bei Glu-Säure, Tyrosin und Phenylalanin, wo sie jedoch auch in Gruppe I in je 8, 7 und 6 von 15 Fällen zu finden war. Die maximalen Konzentrationswerte in der Kontrollgruppe erreichen Glycin und Prolin bereits nach 45 Minuten, die anderen 11 AS erreichen ihn nach 60 Minuten innerhalb der 1 stündigen Beobachtungszeit. Im Vergleich dazu zeigen in Gruppe I alle AS ihren höchsten Wert nach 60 Minuten. Für die AS Prolin und Glycin aus der Gruppe II muß ein erneuter Anstieg bis zwei Stunden nach der Testmahlzeit in Betracht ge-

zogen werden.

Die quantitativen Verhältnisse der Gruppe II unterscheiden sich insofern von denen der Gruppe I, als die Resorptionsquote bei den nach form- und funktionsgerechter Methode operierten Patienten etwas höher liegt als bei der Kontrollgruppe. Es ist bemerkenswert, daß schon die Nüchternwerte der operierten Patienten gegenüber den stoffwechselgesunden Personen deutlich erhöht sind und zwar für: Leu, Val, Ala, Gly, Pro, Ser und Thre. Niedriger sind sie für Phenylalanin und Tyrosin, etwa gleich oder weniger höher sind sie für Isoleucin, Methionin, Glu - Säure und Asp - Säure. Der prozentuale Anstieg während der untersuchten 60 Minuten ist, verglichen mit der Kontrollgruppe (Gruppe II), für einige AS erhöht, besonders stark für Asp - S., Meth, Ileu, Leu, Tyr und Phe. Für die AS Glycin, Serin und besonders stark für Threonin ist der prozentuale Anstieg der Gruppe I niedriger als bei den gesunden Personen. Die AS Glu - Säure, Alanin, Valin und Prolin haben etwa den gleichen Konzentrationsanstieg wie die Kontrollgruppe. Besonders ist darauf hinzuweisen, daß trotz der quantitativ höheren Resorptionsquote für 6 AS der von mir untersuchten Gruppe kein frühzeitiger Abfall des Serumspiegels eintritt.

3. Vergleich der Ergebnisse mit denen von Patienten nach B-II-Resektion

Ein Vergleich mit Versuchsergebnissen von LANG (1969) bei Patienten, die mindestens 8 Wochen zuvor nach Billroth-II operiert worden sind, zeigt:

Die zeitliche Konzentrationszunahme der AS dieser Gruppe (Gruppe III) unterscheidet sich deutlich von Gruppe I. Während bei der letzteren in den ersten 15 Minuten nach Einnahme der Testmahlzeit nur ein geringer Anstieg des Serumspiegels, für Glycin und Asp - Säure sogar ein Abfallen der Konzentration vorhanden ist, weist Gruppe III bei den AS Serin, Glu - Säure, Prolin, Glycin und Alanin einen sehr starken initialen Konzentrationszuwachs auf. Außer bei Isoleucin fehlt die anfängliche Negativschwankung völlig. Während bei der von mir untersuchten Gruppe alle AS erst nach 60 Minuten den Maximalwert erreichen, sind bei Grup-

pe III überwiegend schon nach 30 Minuten die höchsten Serumkonzentrationen zu verzeichnen. Nur vier AS nehmen bis zum Ende der Untersuchungszeit noch zu: Serin, Methionin, Isoleucin und Leucin. Die initial beschleunigte Resorption der B-II-Patienten geht damit in einen verfrühten Abfall der Konzentrationskurven zu den Ausgangswerten über.

Ebenso unphysiologisch verhalten sich die quantitativen Werte, indem es zu einem momentanen Überangebot einzelner resorbierter AS im Blut kommt. Tabelle 3 zeigt, daß die prozentuale Zunahme der Serum-AS der Gruppe III gegenüber denen der Gruppe I im Durchschnitt erhöht ist. Zwar ist der Anstieg für die AS Valin, Alanin, Threonin und besonders für Isoleucin geringer geworden, für Glycin und Asp - Säure etwa gleich geblieben, für die AS Leucin, Tyrosin, Serin und in großem Ausmaß für Phenylalanin, Glu - Säure und Prolin aber hat er stark zugenommen. Auffallend sind vor allem die hohen Prozentwerte für Phenylalanin (268 %), Leucin (234 %), Prolin (347 %) und Glu - Säure (353 %).

Aus derselben Tabelle geht ferner hervor, daß die Werte der Gruppe I im Durchschnitt zwischen denen der Gruppe II und der Gruppe III liegen. Von einem Überschießen des Konzentrationsanstiegs kann im Gegensatz zu Gruppe III bei Gruppe I nicht gesprochen werden.

Die physiologische Ursache für die gestörte Nahrungsaufnahme bei B-II-Patienten liegt in dem fehlenden Reservoir des Magens, der ausgeschalteten Duodenalpassage und der hierdurch gestörten Pankreassekretion. Durch den Ausfall des hydrokinetischen Sekretes bleibt die Verdünnung und Neutralisation des Magen chymus aus. Dagegen führt das ekbolische Sekret zu einer beschleunigten Nahrungshydrolyse. Da durch Entfernung des Pylorus ein geregelter Entleerungsmechanismus unmöglich geworden ist, setzt nun eine gesteigerte Resorption mit überschießenden Serumkonzentrationswerten ein. Um die Hyperosmolarität auszugleichen, strömt Wasser aus dem Extrazellulärraum und aus den Kapillaren in das Darm lumen ein, übt einen starken Dehnungsreiz auf die Darmwand aus und verursacht eine verstärkte, propulsive Peristaltik. Die Kontaktzeit der zu resorbierenden Stoffe mit der Darmwand wird verkürzt, und die Konzentrationswerte der in das Blut aufgenommenen Substanzen fallen schnell wieder auf ihren Ausgangswert ab.

Es handelt sich bei diesen Patienten also um eine in höchstem Maße unphysiologische Resorption (22, 41, 50).

IV. STATISTISCHE BERECHNUNGEN UND FEHLERQUELLEN

Tabelle 4 gibt die Varianz, Tabelle 5 die Standardabweichung wieder, die auch in Abbildung 2 dargestellt ist. Damit ist ein durchschnittliches Maß der Abweichung jedes einzelnen Meßwertes vom Mittelwert bestimmt. Varianz und Standardabweichung stehen im Verhältnis $\sigma^2 : \sigma$ nebeneinander. Die Standardabweichung, als Wurzel aus der mittleren quadratischen Abweichung festgelegt, verhält sich in der vorliegenden Untersuchung erwartungsgemäß. Prozentual liegt die Standardabweichung zwischen 11 % und 39,5 %, wobei sie relativ höher liegt für die AS Phe, Tyr, Ileu, Meth, Glu-S. und Asp-S. und relativ geringer für die AS Val, Ala, Gly, Pro und Ser ist. Die Werte für Leucin und Threonin liegen etwa dazwischen.

Aus dieser Aufstellung geht hervor, daß die Standardabweichung für diejenigen AS prozentual geringer ist, die im Serum in höherer Konzentration vorhanden waren. Umgekehrt nimmt der prozentuale Sigmawert für die AS zu, deren Serumspiegel geringer ist. Für diese Tatsache kommen 2 Ursachen in Frage:

1. Die Streuung des Serumspiegels einer AS ist umso größer, je geringer die Konzentration dieser AS ist.
2. die Fehlerbreite bei der Bestimmung der AS mit der Trennapparatur von HANNIG erhöht sich für AS, die nur in geringer Konzentration im Analysengemisch vorhanden sind, wie hier bei Phenylalanin, Tyrosin, Isoleucin, Methionin, Glu - Säure und Asp - Säure. Die geeignetste Substanzmenge für ein Chromatogramm beträgt nach SPACKMANN, STEIN und MOORE sowie nach HANNIG etwa 2 mg. Das entspricht dem Gehalt an freien AS von 10 ml Blutplasma. Um diese günstige Ausgangsmenge zu erhalten, würde man etwa 25 ml Nativblut

benötigen. Die 5-malige Abnahme von 25 ml Blut würde aber eine zu große Belastung für den Patienten bedeuten, der, wie in der vorliegenden Untersuchung, durch seine Erkrankung, die Operation und die postoperative Phase schon vorbelastet ist (20, 36, 42, 43, 44).

Aus den Tabellen 1, 5 und der Abbildung 2 erkennt man, daß eine direkte Abhängigkeit zwischen Sigma und der Höhe des Serumspiegels besteht. Dadurch nimmt die Standardabweichung im Versuchsverlauf von der ersten bis zur letzten Blutabnahme für alle AS zu. In der graphischen Darstellung sind die Sigmawerte sowohl nach unten, als auch nach oben eingetragen. Verbindet man in Abb. 2 die unteren, bzw. oberen Werte, so erhält man auch hier eine dem AS-Verlauf entsprechende Kurve mit erst geringerer, dann zunehmender Steigung. Für die unteren Werte ergibt sich eine negative Initialschwankung außer bei Glycin und Asp - Säure auch für Alanin.

Der komplizierte und sehr empfindliche Versuchsverlauf bringt einige Fehlerquellen mit sich, auf die man besonders achten muß, damit sie das Ergebnis nicht verfälschen. Da es sich bei den Serumproben um kleine Flüssigkeitsmengen handelt, muß bei ihrer Aufarbeitung äußerst genau pipettiert und auf die gewünschten pH-Werte eingestellt werden. Jeder verlorene Analysentropfen bedeutet eine Abnahme der AS-Konzentration. Ein ungenau eingestellter pH-Wert verändert die Affinität des Analysats zu den beiden verwendeten Ionenaustauschern Dowex und Amberlite.

Trotz gleicher Vorbereitung gehen die einzelnen Durchläufe durch das Kunstharz Dowex unterschiedlich schnell von statten (zwischen 2 und 5 Stunden). HARRIS et al. nehmen als Ursache eine verschieden dichte Watteeinlage am unteren Ende der Austauschersäule an. Je dichter die Watte, desto stärker ist der Durchlauf behindert. Ein sichtbarer Einfluß auf das Ergebnis war durch diese Tatsache aber nicht zu erkennen (21).

Die nächsten Schwierigkeiten bringt der Analysengang mit sich. Hier können schlechte Schliffverbindungen, unsauberes Harz in den Säulen der Trennapparatur und ungenügende Säulenregenerierung nach jeder Analyse die Ergebnisse ver-

schlechtern. Besonders wichtig ist, daß die Natrium-Citrat-Puffer genau auf den vorgeschriebenen pH-Wert eingestellt und durch 5 - 10 Minuten langes Sieden luftfrei gemacht sind. Um Puffer und Ninhydrinreagens luftdicht aufzubewahren, werden sie mit dem spezifisch leichteren Paraffinöl überschichtet. Es ist aber unvermeidlich, daß nun minimale Paraffinmengen mit dem Eluat in die Säule gelangen und diese verunreinigen. Zur Kontrolle empfiehlt es sich in jedem Fall, immer wieder Testanalysen durchzuführen. Ist die Basislinie ungleichmäßig, bzw. fallen einzelne Meßpunkte aus dem Kurvenverlauf, so muß das Harz gereinigt und neu in die Säulen gefüllt werden. Ist aber die Basislinie gleichmäßig und sind die Trennungen scharf, so kann man eine große Genauigkeit der Analyse erwarten (20). Zusätzlich ist auf die Quecksilberspektrallampe des Photometers zu achten, die sich nach 500 Brennstunden allmählich verbraucht, abhängig von Induktionseinflüssen durch das Netz. Auch der Integrator muß gelegentlich kontrolliert und neu eingestellt werden.

V. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Bei Betrachtung der Ergebnisse und einem Vergleich mit den Ergebnissen von LANG (37) fällt als erstes auf, wie ähnlich die Kurvenverläufe von Gruppe I (Patienten, nach form- und funktionsgerechter Methode operiert) denen der Gruppe II (gesunde Kontrollgruppe) sind.

Die anfangs zögernde Konzentrationszunahme bei allen untersuchten AS und die negative Anfangsschwankung bei Glycin und Asparaginsäure wurden für physiologische Verhältnisse in der Literatur bereits beschrieben und dadurch erklärt, daß a) nach Nahrungseinnahme eine rasche Proteinsynthese in der Zelle beginnt, besonders auch die Synthese von Pankreasfermenten, b) eine günstige AS-Balance im Darm hergestellt wird, um eine höhere Resorptionsquote zu ermöglichen, und c) daß die Darmzelle wegen ihrer erhöhten Leistung einzelner AS vermehrt bedarf. Deshalb müssen die Reserven einzelner AS im Blut mobilisiert werden, und der

Serumspiegel steigt trotz der sofort beginnenden Resorption zunächst nur langsam an oder kann sogar abfallen (6, 15, 18, 53, 54).

Die zeitlich unterschiedliche Konzentrationszunahme der AS kann dadurch bedingt sein, daß die einzelnen AS ungleichmäßig schnell aus der Peptidkette herausgelöst werden; denn die proteolytischen Fermente des Magendarmkanals spalten bestimmte AS bevorzugt (29). Entsprechend einem Konzentrationsgefälle werden die AS in die Darmzelle und weiter in das Interstitium transportiert. Dieser Vorgang wird durch komplizierte Carriersysteme unterhalten, wobei es sich weniger um die quantitative Konkurrenz am Carrier, sondern um eine ganz spezifische Affinität einzelner AS und AS-Gruppen zum Carrier handelt (26, 27). Dieser unterscheidet nach sauren, basischen und neutralen Gruppen, abhängig vom pH-Wert der Lösung. Allerdings läßt sich im Rahmen dieser Untersuchung keine zeitliche Bevorzugung der sauren AS nachweisen, was entsprechend den physiologischen Änderungen des Milieus erwartet werden könnte.

Für den Transport der neutralen AS (Threo, Ser, Gly, Cyst, Val, Meth, Ileu, Leu, Tyr, Phe) gilt nach Ansicht mehrerer Autoren, daß beide aktiven Zentren, nämlich die Carboxyl- und die Aminogruppe, ionisiert sein müssen (13, 26, 46, 47, 49). Auch das dritte aktive Zentrum, die Alkylgruppe in α_1 -Stellung, zeigt große Affinität zum Carrier. Hieraus läßt sich die optische Spezifität z. B. des L-Alanins ableiten. Dieses zeigt in meinen Untersuchungen eine fast doppelt so hohe prozentuale Zunahme wie Glycin, das als einzige AS kein asymmetrisches C-Atom aufweist und daher optisch inaktiv ist. Eine weitere Ursache für den auffallend niedrigen prozentualen Zuwachs für Glycin von nur 28 % wird von ELWY, RICHMOND und MC MENAMY darin gesehen, daß Glycin schneller als die anderen AS in der Leber ab- und umgebaut wird, z. T. in Serin und Alanin (11, 12).

Wie schon erwähnt, kann keine direkte Abhängigkeit der AS-Konzentration im Serum von ihrem Gehalt in der eingenommenen Nahrung festgestellt werden (57). Besonders deutlich trifft dies für die AS Glu - Säure zu, die mit 8,8 g den höchsten Anteil in der Testmahlzeit hatte. Ihr prozentualer Anstieg im Serum liegt mit 77 % keineswegs überdurchschnittlich hoch. Die AS soll bereits in der Darmwand

durch Transaminierung in andere AS überführt werden (26, 38, 45).

In der Literatur wird beschrieben, daß sowohl Glycin in der Leberzelle, als auch Glu - Säure und Asparaginsäure in der Serosa der Darmzelle durch Transaminierung während der Absorption in Alanin umgewandelt werden. Meine Ergebnisse widersprechen diesen Befunden nicht. Während die Konzentration der Asp - Säure um 1,3 μ Mol auf 3,5 μ Mol, die von Glu - Säure um 5,5 auf 12,6 μ Mol und die von Glycin um 6,4 auf 29 μ Mol pro 100 ml ansteigt, nimmt die von Alanin um 14 μ Mol/100 ml zu. Prozentual gesehen macht dies allerdings nur einen Wert von 45 - 50 % aus (11, 12, 45).

Vergleicht man meine Versuchsergebnisse von Patienten, die nach form- und funktionsgerechter Methode operiert worden sind, mit denen der gesunden Kontrollgruppe und denen von B-II-Patienten, so ist offensichtlich, daß meine Ergebnisse denen der Kontrollgruppe sehr ähnlich sind. Sowohl die initial langsame Zunahme des AS-Spiegels im Serum, als auch das Erreichen der maximalen Konzentration am Ende der 60 minütigen Versuchsdauer sprechen für einen deutlich physiologischeren Resorptionsablauf als bei Patienten mit B-II-Resektion. Es tritt kein frühzeitiger Abfall der Resorptionskurven ein.

Durch eine normal weite Anastomose zwischen Antrum und Duodenum oder eine Pyloroplastik wird jede Stase des Chymus im Antrum vermieden und eine proportionierte zeitgerechte Magenentleerung gewährleistet. Der angesäuerte Chymus gelangt in das erhaltene Duodenum, das mit einer adäquaten Stimulation seiner Steuerungsmechanismen reagiert (31). Die Pankreassekretion beginnt jetzt mit der hydrokinetischen Phase; eine Entwicklung hyperosmolarer Nahrungslösungen wird vermieden.

Es scheint, daß die Ansäuerung der Ingesta zu gering ist, als daß das Gleichgewicht zwischen hydrokinetischer und ekbolischer Phase der Pankreassekretion ganz hergestellt sein könnte. Durch zu geringen Wasserstoffkoeffizienten reagiert das Pankreas in der zweiten Sekretionsphase mit einer relativ höheren tryptischen Aktivität, die ihrerseits die Ursache für die erhöhten Maximalwerte der AS am Schluß der Beobachtungszeit sein kann. Im Gegensatz zu den Ergebnissen nach B-II-Resektion zeigen diese Maximalwerte aber keinen vorzeitigen Abfall. Durch die

Erhaltung des Duodenums und das Vermeiden hyperosmolarer Lösungen ist die verkürzte Darmpassagezeit ausgeschlossen. Statt dessen zeigt das Duodenum unter diesen annähernd physiologischen Bedingungen eine charakteristische Pendelperistaltik, welche die bei proportionierter Magenentleerung kleinen Chymusmen-gen innig mit den Verdauungsenzymen vermischt (HOLLE und JANKER, 1955; LILJEDAHL et al., 1959). Erst nach bestimmter Einwirkungs-dauer erfolgt der Weitertransport in das Jejunum, das mit einer normal starken propulsiven Peristaltik reagiert (31).

Durch die form- und funktionsgerechte Operationsmethode wird eine günstige Nahrungs-verwertung garantiert, welche auch mit dem postoperativen Gewichtsver-halten der Patienten in Einklang steht. Alle Patienten berichteten über Gewichts-zunahme und subjektiv gutes Befinden.

Die hier vorgelegten Ergebnisse zeigen, daß mit der Untersuchung einzelner AS-Konzentrationen im Serum von magenoperierten Patienten weitere Einblicke in die Pathophysiologie der Verdauung geschaffen werden. Verglichen mit den Ergebnis-sen von gesunden Personen und Patienten nach B-II-Resektion, hat sich auch bei dieser Untersuchungsmethode herausgestellt, daß die Digestion dann annähernd physiologisch und damit von weniger funktionellen Störungen begleitet ist, wenn die anatomischen Verhältnisse und der Synergismus zwischen Magen, Duodenum und Pankreas möglichst wenig gestört werden. Es ist deshalb die von HOLLE postu-lierte form- und funktionsgerechte Operationsmethode (31) allen anderen bisher üblichen, weniger physiologischen Operationsverfahren vorzuziehen.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Die Konzentrationsänderungen freier AS im Serum wurden nach Einnahme einer Proteinmahlzeit bei 15 Patienten, deren Magengeschwür nach form- und funktions-gerechter Operationsmethode operiert worden war, untersucht und mit den Werten

bei gesunden Personen und Billroth-II-resezierten Patienten verglichen. Es hat sich dabei gezeigt, daß die Konzentrationsänderungen der AS im Serum der hier untersuchten Patienten denen der stoffwechselgesunden Personen sehr ähnlich und damit annähernd physiologisch sind. Zwar findet man durchschnittlich höhere Serumkonzentrationswerte, doch ist der AS-Anstieg nach Einnahme der Testmahlzeit zunächst nur gering, nimmt dann nach der 2. Blutentnahme stärker zu und zeigt für alle AS den maximalen Wert erst am Ende der 1-stündigen Beobachtungszeit.

Dabei ist der Anstieg des Serumspiegels nicht proportional der per os zugeführten Konzentration in der Testmahlzeit. Ebenso wenig läßt sich eine Korrelation zwischen zeitlichem Beginn der Resorption und prozentualem Anstieg demonstrieren.

Aus den Ergebnissen geht die funktionelle Überlegenheit der sog. form- und funktionsgerechten Verfahren gegenüber Operationen mit Ausschaltung des Duodenums aus der Speisepassage hervor.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. APFEL, H.: Trennung von Heterogenen im Ionenaustauschverfahren, vollautomatisch arbeitende Apparaturen
Zeitschr. für Instrumentenkunde, 6 (1964)
2. BABKIN, B. P.: Secretary Mechanism of the Digestive Glands
2nd edition, Paul B. Hoerber, New York (1950)
3. BALSER, D. und WERNER, K.: Zur Rhythmik der Fermentsekretion des exokrinen Pankreas
Acta Med. Skand., 307 (1955) 124
4. BORGSTRÖM, B., DAHLQUIST, A., LUNDH, G., SJÖVALL, J.: Studies of Intestinal Digestion and Absorption in the Human
J. clinic. Investigation, 36 (1957) 1521
5. BRAUNITZER, G.: Vollautomatische, quantitative Aminosäure-Bestimmung
Angewandte Chemie, 14 (1960) 485
6. CANNON, P. R., STEFFEE, C. H., FRAZIER, L. J., ROWLEY, D. A., STEPTO, R. C.: The Influence of Time of Ingestion of essential Amino-Acid upon Utilisation in Tissue Synthesis
fed. Proc., 5 (1947) 390
7. CHRISTENSEN, H., NTR RIGGS, H., FISCHERAND, J. M., PALATINE: Amino-Acid Concentration by a free Cell Neoplasm
J. biol. Chem., 209 (1954) 395
8. DENT, C. E., SCHILLING, I. A.: Studies on the Absorption of Proteins: The Amino-Acid Pattern in the Portal Blood
Biochem. J., 44 (1949) 318
9. DORFNER, K.: Ionenaustauscher Eigenschaft und Anwendung
2. Auflage, Berlin (1964)

10. DRAGSTEDT, L. R.,
zitiert in
HART, W.: Der Synergismus des oberen Intestinaltraktes
als physiologische Basis moderner Opera-
tionsverfahren in der Ulkuschirurgie
Therapeut. Berichte, 4 (1969) 199
11. ELWYN, D.,
RICHMOND, J. E.,
MC MENAMY, R. H.,
SHOEMAKER, W. C.: Flux and Turnover Rates of Glycine in the
Dog Liver perfused in Situ
Americ. J. of Physiology, 202 (1962) 415
12. ELWYN, D.,
RICHMOND, J. E.,
MC MENAMY, R. H.,
SHOEMAKER, W. C.: Uptake and Metabolism of Amino-Acids by
the Dog Liver perfused in Situ
Americ. J. of Phys., 202 (1962) 407
13. FELIX, K.: Über den Aufbau des Histons in der Thymus-
drüse
Zeitschr. für phys. Chemie, 146 (1925) 103
14. FISCHER, R.: Untersuchungen zum Beschwerdekompex der
Magenoperation
Dtsch. med. Wschr., 598 (1958) 1124
15. FLODIN, N. W.: Amino-Acid Balance and Efficiency of Pro-
tein Utilisation
Metabolism, 6 (1957) 350
16. FOX und
FORSTER: Introduction to Protein Chemistry Amino-
Acid Composition of some Proteins
(1957)
17. FRAME, E. G.: The Levels of free Amino-Acids in the Plas-
ma of normal Man at various Intervals after
a high Protein Meal
J. of clinic. Invest., 37 (1958) 1710
18. GEIGER, E.: The role of Time Factor in Feeding supple-
mentary Proteins
J. of Nutr., 36 (1948) 813
19. GEROK, W.: Quantitative Bestimmung der freien und ge-
bundenen Aminosäuren im Blutserum durch
Elutionschromatographie an Ionenaustau-
schern
Klin. Wschr., 23 (1960) 1212

20. HANNIG, K. : Erfahrungen mit der quantitativen Aminosäurebestimmung an Ionenaustauschersäulen und automatischer Registrierung der Ergebnisse
Clinica Chimica Acta, 4 (1959) 51
21. HARRIS, C. K.,
HANES, C. S.,
TIGANE, D. : Quantitative Chromatographic Methods
Canad. J. of Biochem. Physiol., 39 (1961) 439
22. HART, W. : Indikationen und Ergebnisse der Umwandlungsoperationen nach Magenresektion nach Gastro-Duodenalulkus
Zentralblatt für Chirurgie, 26 (1967) 1246
23. HART, W.,
WELSCH, K. H.,
BRÜCKNER, W.,
BALSER, D.,
LICK, R. F.,
KLEMPA, J.,
HEYMANN, H.,
SCHÜTZLER, W. : Untersuchungen zur stimulatorischen und inhibitorischen Funktion des Magenantrums
Zeitschr. für Gastroenterologie, 2 (1968) 94
24. HART, W. : Methodische Fortschritte in der Ulkuschirurgie und ihre physiologische Begründung
Münchener med. Wschr., 14 (1969) 755
25. HART, W. : Der Synergismus des oberen Intestinaltraktes als physiologische Basis moderner Operationsverfahren in der Ulkuschirurgie
Therapeut. Berichte, 4 (1969) 199
26. HEINZ, E. : Aktiver Transport von Aminosäuren
12. Colloquium der Gesellschaft für physiol. Chemie (1961)
27. HEINZ, E. : The Exchangeability of Glycine Accumulated by Carcinoma Cells
J. of Biol. Chem., 225 (1957) 305
28. HEINZ, E. und
WALSH, P. M. : Exchange, Diffusion, Transport and Intrazellulär Level of Amino-Acid in Ehrlich Carcinoma Cells
J. of Biol. Chem., 233 (1958) 1488
29. HIRD, F. J. R.,
SIDHU, G. S. : The Absorption of Amino-Acids by twin Loops of Rat Intestine
Bioch. and Biophys. Acta, 25 (1957) 388

30. HOLLE, F. und HART, W.: Neue Wege der Chirurgie des Gastro-Duodenalulkus
Med. Klinik, 12 (1967) 441
31. HOLLE, F.: Spezielle Magen Chirurgie
Verlag Springer, Berlin, Heidelberg (1968)
32. HUNT, J. N.: Die Steuerung der Magenentleerung
Triangel-Sandoz-Zeitschr., 1. Med. wissenschaft. Bd IV 7 (1960) 266
33. HUNT, J. N.: The Osmotic Effects of some simple Molecules and Ions on Gastric Emptying
J. of Physiol., 154 (1960) 254
34. IVY, A. C.: The Effects of Gastrectomy in Animals
Americ. J. of Digestion, 7 (1940) 500
35. KARLSON, P.: Lehrbuch der Biochemie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1966)
36. KNAUFF, H. G. und SCHABERT, P.: Zur quantitativen Aminosäurebestimmung in Körperflüssigkeiten und Organextrakten nach Elutionschromatographie an Ionenaustauschersäulen mit automatischer Registrierung der Ergebnisse
Klinische Wschr., 23 (1960) 1206
37. LANG, A.: Untersuchungen zur Digestion und Resorption bei gesunden Versuchspersonen, Patienten nach B-II-Magenresektion und form- und funktionsgerechter Operation anhand der Bestimmung von 16 freien Aminosäuren im Serum
38. LEVENSON, S. M., ROSEN, H., UPJOHN, H. L.: Nature and Appearance of Proteins Digestion Products in upper Mesenteric Blood
Proc. Soc. exper. Biol. Med., 101 (1959) 178
39. LILJEDAHN, H., zitiert in HOLLE, F.: Spezielle Magen Chirurgie
Verlag Springer, Berlin, Heidelberg (1968)
40. LONGENECKER, J. B., HAUSE, N. L.: Rate of Absorption of Supplementary free Amino-Acids during Digestion
Med. Pharm. Lit., Nature, 182 (1958) 1739

41. MOORE, S. und HARKINS, H. N.: The Billroth-I-Gastric Resection
Brit. J. of Surg., 37 (1949) 165
42. MOORE, S., SPACKMAN, D. H., STEIN, H. W.: Chromatography of Amino-Acids on Sulfonated Polystyrene Resins
Analyt. Chem., 30 (1958) 1158
43. MOORE, S., SPACKMAN, D. H., STEIN, H. W.: Automatic Recording Apparatus for Use in the Chromatographic of Amino-Acids
Analyt. Chem., 30 (1958) 1190
44. MOORE, S. und STEIN, H. W.: Procedures for the Chromatographic Determination of Amino-Acids on four per Cent Cross-linked Sulfonated Polyesterene Resins
J. of Biol. Chem., 211 (1954) 893
45. NEAME, K. D., WISEMANN, G.: Absorption of Glutamic-Acid and Aspartic-Acid during Absorption by the small Intestine of the Dog invivo
J. of Physiol., 135 (1957) 442
46. PAIKE, C. M. und HEINZ, E.: The Structural Specifity of the Glycine Transport System of Ehrlich Carcinoma Cells
J. of Biol. Chem., 235 (1960) 1080
47. PATAKI, G.: Dünnschichtchromatographie in der Aminosäure- und Peptidchemie
Berlin (1966)
48. REICHEL, H. und BLEICHERT, A.: Leitfaden der Physiologie des Menschen
Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart (1967)
49. RIGGS, T. R., COYNE, B. H., CHRISTENSEN, H. N.: Amino-Acid Concentration by a free Cell Neoplasm
J. of Biol. Chem., 209 (1954) 395
50. ROBISON, J. W. L., VANOTTI, A.: Etude de l'absorption intestinale des acides amines en physiopathologie
Schweiz. med. Wschr., 96 (1966) 1002
51. SHAY, H., GERSHON-COHEN, J., zitiert in HOLLE, F.: Spezielle Magen Chirurgie
Verlag Springer, Berlin, Heidelberg (1968)
52. SHINGLETON, W., zitiert in HOLLE, F.: Spezielle Magen Chirurgie
Verlag Springer, Berlin, Heidelberg (1968)

53. SCHREIER, K. und
PLÜCKTHUN, H. : Untersuchungen über den Gehalt an freien AS
im Serum und Urin
Biochem. Zeitschrift, 320 (1950) 447
54. SCHREIER, K. und
REMSBERGER, H. : Über den Einfluß der Nahrungsstoffe auf den
Serumspiegel der einzelnen Aminosäuren
Biochem. Zeitschrift, 15 (1956) 358
55. SHOEMAKER, W. C. ,
WASE, A. W. ,
zitiert in
HOLLE, F. : Spezielle Magen Chirurgie
Verlag Springer, Berlin, Heidelberg (1968)
56. VAN SLYKE, D. D. ,
MEYER, G. M. : The Amino-Acid Nitrogen of the Blood
J. of Biol. Chem. , 12 (1912) 399
57. STEIN, W. H. ,
BEARN, A. G. ,
MOORE, S. : The Amino-Acid Content of the Blood and
Urine in Wilsons Disease
J. of Clinic. Invest. , 33 (1954) 410

VIII. ANHANG

Abbildung 1:

Mittelwerte aus 15 Resorptionskurven von Patienten, die nach form- und funktionsgerechter Operationsmethode operiert worden sind.

- 1) Serumspiegel 13 freier AS nach 12-stündiger Nahrungskarenz
- 2) Serumamino-säurespiegel, 15 Min. nach Testmahlzeit von 40 mg Casein Merck
- 3) Serumamino-säurespiegel, 30 Min. nach Testmahlzeit
- 4) Serumamino-säurespiegel, 45 Min. nach Testmahlzeit
- 5) Serumamino-säurespiegel, 60 Min. nach Testmahlzeit

Die weißen Säulen stellen die Maximalwerte der einzelnen Aminosäuren innerhalb der einstündigen Beobachtung dar.

(Einheit: $\mu\text{Mol}/100\text{ ml}$)

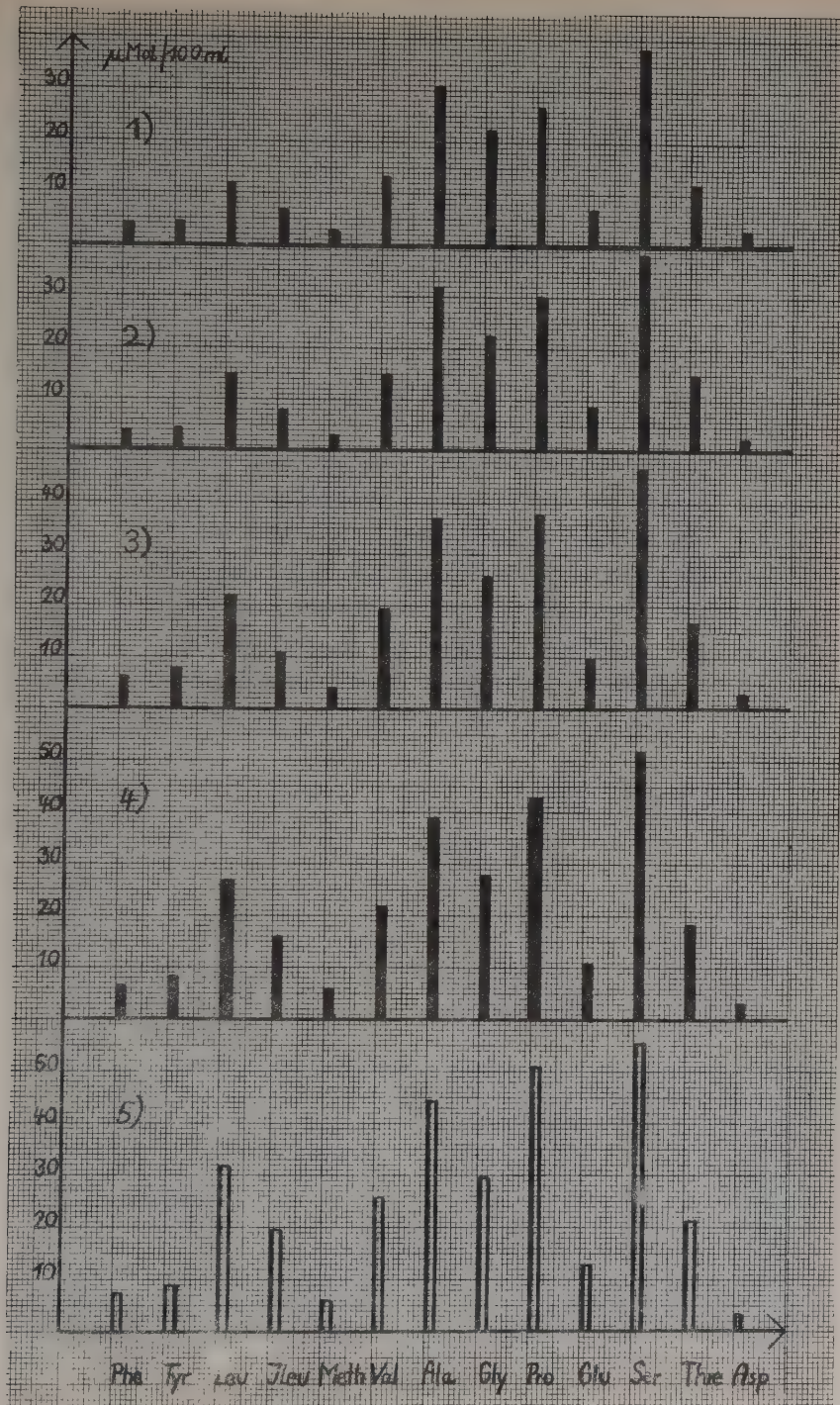
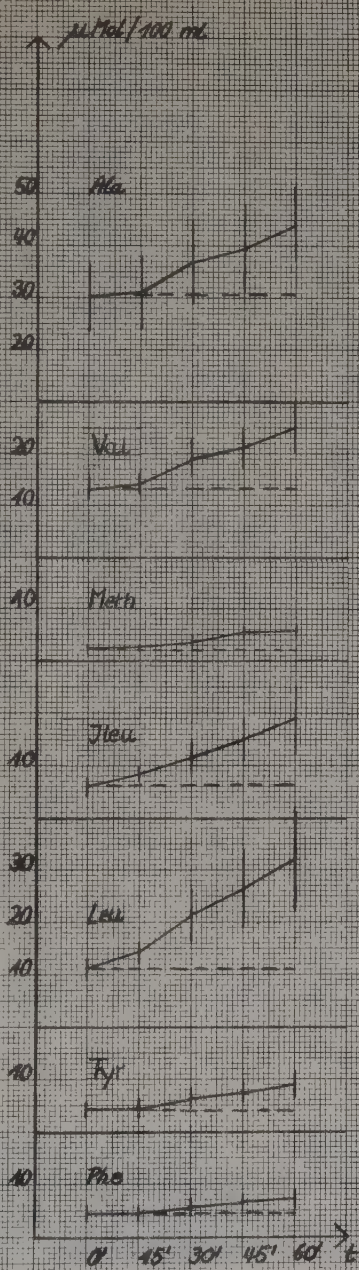
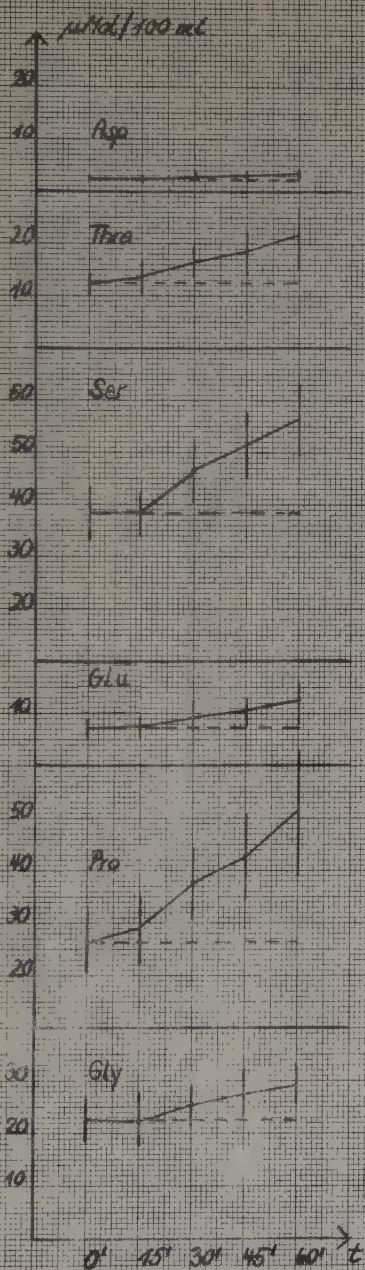


Abbildung 2:

Quantitatives Verhalten der gemessenen freien Serum-aminosäuren während einer einstündigen Beobachtungszeit. Die Kurven stellen jeweils die Mittelwerte aus 15 Resorptionskurven von Patienten dar, die nach form- und funktionsgerechter Methode operiert worden sind. Die gestrichelte Linie entspricht dem Nüchternwert; die senkrechten Linien stellen die Standardabweichung dar. (Einheit: $\mu\text{Mol}/100\text{ ml}$)



	0'	15'	30'	45'	60'	%
Phe	4,300	4,522	5,839	6,562	7,256	68,8
Tyr	4,365	4,669	6,291	7,938	9,206	111,0
Leu	11,239	14,489	21,295	26,331	32,327	187,5
Ileu	6,065	8,391	11,745	15,181	19,385	220,0
Meth	2,333	2,846	4,396	5,379	5,964	155,6
Val	13,394	14,385	19,396	21,701	25,317	89,2
Ala	30,550	31,384	37,032	39,343	44,330	45,2
Gly	22,853	22,359	25,556	27,632	29,247	28,0
Pro	26,552	29,137	37,875	42,617	51,257	93,0
Glu-S	7,101	7,874	9,388	10,425	12,593	77,2
Ser	38,100	38,686	46,573	51,307	56,561	48,4
Thre	12,351	13,719	16,429	18,436	21,829	76,7
Asp-S	2,195	2,168	2,621	3,007	3,473	58,2

Tabelle 1: Quantitatives Verhalten der gemessenen freien Serum-AS im Nüchternzustand, 15, 30, 45 und 60 Minuten nach Testmahlzeit und die prozentuale Zunahme vom 1. bis zum 5. Wert (Einheit: $\mu\text{Mol}/100\text{ml}$)

Alanin	1,28 g	Methionin	1,04 g
Arginin	1,52 g	Phenylalanin	1,96 g
Asparagin-S.	2,68 g	Prolin	4,48 g
Glutamin-S.	8,80 g	Serin	2,56 g
Glycin	0,76 g	Threonin	1,96 g
Histidin	1,08 g	Tyrosin	2,40 g
Isoleucin	2,24 g	Valin	2,76 g
Leucin	3,68 g		
Lysin	3,28 g		

Tabelle 2: AS-Gehalt in g, enthalten in 40 g Testmahlzeit
(Casein^R Merck, alkalilöslich) - nach Fox und Forster (16)

	Gr. II	Gr. I	Gr. III		Gr. II	Gr. I	Gr. III
Phe	14,0	68,8	268,0	Gly	45,0	28,0	29,6
Tyr	17,0	111,0	154,5	Pro	115,0	93,0	347,0
Leu	115,0	187,5	234,0	Glu	60,0	77,2	353,0
Ileu	33,0	220,0	123,0	Ser	84,0	48,4	57,0
Meth	33,0	155,6	150,0	Thre	200,0	76,7	66,0
Val	66,0	89,2	59,7	Asp	0,0	58,2	56,8
Ala	50,0	45,2	31,9				

Tabelle 3: Prozentuale Konzentrationszunahme der gemessenen, freien AS vom Nüchternwert bis zum Maximalwert bei Patienten nach form- und funktionsgerechter Operationsmethode (Gruppe I), bei gesunden Personen (Gruppe II) und bei B-II-Patienten (Gruppe III)

	0'	15'	30'	45'	60'
Phe	2,105	1,692	2,369	2,217	3,148
Tyr	2,679	2,973	3,785	4,985	5,843
Leu	4,982	6,374	21,953	55,765	102,943
Ileu	2,027	5,264	9,630	19,313	49,286
Meth	0,665	1,284	1,450	1,943	4,551
Val	7,725	5,287	17,787	17,662	26,210
Ala	44,833	61,282	65,624	71,400	59,194
Gly	16,813	26,833	21,675	28,712	19,982
Pro	36,180	43,677	51,205	61,965	145,554
Glu-S	3,297	3,956	8,362	6,546	15,822
Ser	23,203	20,812	40,915	43,249	50,547
Thre	8,253	12,797	11,563	21,209	36,450
Asp-S	0,686	0,363	0,551	0,884	0,917

Tabelle 4: Varianz der gemessenen freien AS während der 5 Messungen bei Patienten nach form- und funktionsgerechter Operation

	1s	2s	3s	4s	5s
Phe	1,451	1,301	1,539	1,489	1,774
Tyr	1,637	1,724	1,946	2,233	2,417
Leu	2,232	2,525	4,685	7,468	10,146
Ileu	1,424	2,294	3,103	4,395	7,020
Meth	0,815	1,133	1,204	1,394	2,133
Val	2,779	2,300	4,217	4,203	5,120
Ala	6,696	7,828	8,101	8,450	7,694
Gly	4,100	5,180	4,656	5,358	4,470
Pro	6,015	6,609	7,156	7,872	12,064
Glu-S	1,816	1,990	2,892	2,558	3,978
Ser	4,817	4,562	6,397	6,576	7,110
Thre	2,873	3,577	3,400	4,605	6,037
Asp-S	0,828	0,602	0,742	0,940	0,957

Tabelle 5: Standardabweichung der gemessenen freien AS während der 5 Messungen bei Patienten nach form- und funktionsgerechter Operation

Herrn Prof. Dr. F. Holle darf ich sehr herzlich für die Möglichkeit, an der Chirurgischen Poliklinik der Universität München die Untersuchungen durchzuführen, sowie für die Übernahme des Referates, danken.

Herrn Prof. Dr. W. Hart danke ich besonders für die Überlassung des Themas, für die vielen Anregungen und für die großzügige Unterstützung bei der Durchführung der Untersuchungen.

Lebenslauf

Als Tochter des Industriekaufmanns Helmuth Münzing und seiner Ehefrau Dr. phil. Ilse Münzing, geborene Holl, wurde ich - Katrin Münzing - am 23. 11. 1945 in Garmisch geboren. Die Schule besuchte ich in Heidenheim und München, wo ich 1965 an der St.-Anna-Oberrealschule das Abitur ablegte.

Im Wintersemester 1965/66 begann ich an der Münchner Ludwig-Maximilians-Universität mein Medizinstudium. Die Promotionsarbeit begann ich 1968. Das Studium beendete ich an derselben Universität im Juli 1971.

